

# TEMA 8. TRATAMIENTO DE HEPATITIS B EN POBLACIONES ESPECIALES

**B. Figueruela-López** (*bfigueruela@gmail.com*), **J.M. Pascasio-Acevedo**<sup>1</sup> (*jpascasio@ya.com*)

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.  
Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.<sup>1</sup>

## Introducción

En este capítulo se va a considerar la actitud a seguir en situaciones especiales relacionadas con la infección por el virus de la hepatitis B (VHB):

1. Pacientes que se van a someter a tratamiento inmunosupresor o quimioterapia
2. Pacientes con coinfección por virus de hepatitis C
3. Pacientes con coinfección delta
4. Pacientes con insuficiencia renal crónica
5. Pacientes con hepatitis aguda B.

## 1. Inmunosupresión y quimioterapia

### 1.1 Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema grave de salud pública. Se estima que un tercio de la población mundial tiene evidencia serológica de infección pasada o actual por VHB y 350 millones de personas, la mayoría procedentes de Asia y África, tienen infección crónica. La infección VHB puede conducir a una hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. En una proporción importante, muchas personas quedan como portadores inactivos del VHB sin secuelas clínicas. Los portadores inactivos tienen poca probabilidad de tener enfermedad hepática, aunque tengan bajos niveles de replicación viral en los hepatocitos. Los fármacos inmunosupresores pueden precipitar un aumento de la replicación viral seguido de una reactivación de la hepatitis B que puede ser leve, grave o en ocasiones mortal. El diagnóstico precoz de esta situación y la instauración de un tratamiento antiviral son deseables, pero el tratamiento puede fallar si ya se ha producido un daño hepático sustancial.

Consideraremos el diagnóstico, prevención y tratamiento de la reactivación del VHB en personas que van a ser sometidas a tratamiento inmunosupresor.

### 1.2 Definición

En pacientes con infección crónica por VHB que reciben tratamiento citotóxico o inmunosupresor la reactivación de la replicación viral es una complicación bien conocida. La supresión de la respuesta inmunológica normal al VHB da lugar a una replicación viral aumentada y presumiblemente origina una infección extensa de los hepatocitos. Al suspender la medicación inmunosupresora, los fármacos contra el rechazo o los corticoides se restaura la competencia inmune y los hepatocitos infectados son rápidamente destruidos. Teóricamente, cuanto más potente es la inmunosupresión, mayor el nivel de replicación viral y mayores las consecuencias clínicas de la retirada brusca. Estas comprenden brotes de hepatitis que pueden producir insuficiencia hepática por lesión hepática masiva<sup>1</sup>.

Fue descrita por primera vez en 1975 en pacientes con linfomas y trastornos mieloproliferativos<sup>2</sup>. Se ha demostrado reactivación con la quimioterapia para tumores de órganos sólidos y para la leucemia, particularmente si se utilizan regímenes que lleven rituximab; con los tratamientos inmunomoduladores que utilizan prednisona o infliximab; en pacientes portadores del VHB sometidos a una quimioembolización para tratamiento del carcinoma hepatocelular; con la progresión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida; después de un trasplante de órgano sólido (corazón, pulmón o riñón); y más frecuente y también más dramático después del trasplante de médula ósea y trasplante hepático<sup>3</sup>.

La reactivación del VHB está marcada por una reaparición abrupta o elevación del ADN VHB en el suero de un paciente previamente portador inactivo del VHB o más raro en pacientes con infección resuelta o infección oculta. Wands et al<sup>4</sup> describieron dos escenarios clínicos durante el tratamiento inmunosupresor:

- 1) Pacientes HBsAg positivo que experimentan una elevación del título de HBsAg.
- 2) Pacientes HBsAg negativo/antiHBs positivo que muestran disminución del antiHBs y reaparición del HBsAg.

**Tabla 1. Definición de la reactivación VHB durante el tratamiento citotóxico.**

Escenario clínico	Definición
<b>HBsAg positivo</b>	Elevación de ADN VHB en suero $>1 \log_{10}$ UI/mL del basal o a un valor absoluto $>10^4$ - $5 \log_{10}$ UI/mL
<b>HBsAg negativo</b>	Seroreversión HBsAg = reaparición de HBsAg en suero con o sin pérdida del antiHBs

La reactivación se ha definido mal en los estudios clínicos. Se utiliza este término si se produce un aumento del ADN VHB en el suero y/o aumento de los niveles de ALT y/o reaparición del HBsAg en el suero. Esta última situación es mejor conocida como seroreversión y aparece en situaciones de infección oculta VHB<sup>4-6</sup>. (Tabla 1)

### 1.3 Infección oculta del VHB (IOB)

El VHB tiene la capacidad de permanecer dentro del hepatocito. La replicación viral persiste por la presencia en el núcleo del hepatocito de tan solo 10-50 copias de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), que es la especie de ADN más resistente al tratamiento antiviral. Para su eliminación, que supondría la verdadera resolución de la infección, es necesaria la producción de apoptosis de las células infectadas.

Recientemente, en una reunión de expertos se ha definido la IOB como la presencia de ADN VHB en el hígado con ADN VHB indetectable en el suero o detectable a nivel muy bajo ( $<200$  UI/ml), en pacientes que son HBsAg negativo con los métodos de detección disponibles. En base al perfil de anticuerpos la IOB puede ser seropositiva con antiHBc positivo y/o antiHBs positivo, como ocurre tras la resolución de una hepatitis aguda o después de un tiempo como portador inactivo; o seronegativa con antiHBc y antiHBs negativos por una pérdida progresiva de anticuerpos específicos o teóricamente por presentar desde el inicio anticuerpos negativos, lo que correspondería a una verdadera infección oculta. Se describe también una "falsa" IOB usualmente debida a variantes con mutaciones en el gen S (mutante de escape) que produce HBsAg modificado que no es reconocido por los métodos habituales de detección<sup>7</sup>.

El diagnóstico de la IOB se basa en la determinación de ADN VHB en suero por técnicas de alta sensibilidad como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los métodos de detección de ADN VHB en el hígado no son asequibles y se realizan solamente en investigación.

El impacto clínico fundamental de la IOB es el papel que juega en la transmisión de la infección en caso de trasplante hepático y en los procesos de reactivación de la infección VHB al recibir quimioterapia, fundamentalmente en enfermedades hematológicas. La seroreversión de HBsAg generalmente se produce porque en el hígado persiste un bajo nivel de ADNccc y con la inmunosupresión se produce un aumento de la replicación viral<sup>8</sup>.

### 1.4 Hallazgos clínicos y virológicos de la reactivación

El curso típico de la reactivación puede ser separado en tres fases<sup>4</sup>:

En la primera fase hay un aumento de la replicación viral, que se manifiesta precozmente después de iniciar la supresión inmune o la quimioterapia. El grado de aumento de la replicación viral se mide por la elevación del ADN VHB en suero o por la reaparición del HBeAg.

La segunda fase de la reactivación comienza cuando la inmunosupresión es retirada o disminuida y acontece una restauración del sistema inmune mediado por las células T, que pueden actuar contra los hepatocitos produciendo daño hepatocelular. El cuadro clínico se puede manifestar desde elevación de transaminasas asintomática, hepatitis con ictericia o bien como fallo hepático fulminante y muerte.<sup>5</sup> Durante esta fase los niveles de ADN VHB pueden comenzar a descender.

La tercera fase de la reactivación es la de recuperación, en la que se resuelve la lesión hepática y los marcadores de VHB vuelven a los niveles basales.

No todos los pacientes tienen las tres fases. En algunos casos el ADN VHB reaparece y se eleva a niveles altos, pero no hay restauración inmune y no se produce lesión hepática. Este patrón es típico de los inmunocomprometidos, tales como los receptores de trasplante de médula o de órganos sólidos. En otros casos la hepatitis es tan intensa que se produce un fallo hepático fulminante fatal. En otros la fase de hepatitis persiste y se establece una hepatitis crónica. Finalmente se puede producir la recuperación y volver al estado de portador inactivo o a una recuperación completa de la infección.

La reactivación VHB puede ser espontánea, pero la mayoría de las veces ocurre en el contexto de la quimioterapia, tratamiento inmunosupresor o en situaciones de disminución de la inmunidad<sup>5-6,9</sup>.

La seroreversión con reactivación usualmente ocurre de forma tardía (media de 19 meses) en comparación con la reactivación en pacientes HBsAg positivo<sup>9</sup>.

### 1.5 Frecuencia de reactivación VHB

La frecuencia de reactivación no está bien definida. El riesgo de reactivación en pacientes HBsAg positivo que reciben quimioterapia por neoplasia hematológica es del 33%-67%. Investigadores de Hong Kong en los años 80 realizaron un seguimiento serológico, bioquímico y virológico en 100 pacientes con linfoma mientras estaban recibiendo quimio-

rapia; casi la mitad de los pacientes HBsAg positivo desarrollaron reactivación durante o después del tratamiento con quimioterapia, en comparación con ninguno de los que tenían los marcadores serológicos negativos<sup>5</sup>.

En un reciente metaanálisis del papel de la profilaxis con lamivudina en la prevención de la reactivación de la hepatitis B se comprueba que de 424 pacientes que no recibieron profilaxis, la media de reactivación fue del 50%<sup>10</sup>. La probabilidad de reactivación durante la quimioterapia es más baja en pacientes con infección oculta (HBsAg negativo con antiHBc y/o antiHBs positivos). En estos casos se ha descrito reactivación en un 5% y tiene un significativo riesgo de morbilidad y mortalidad<sup>5, 9,11</sup>.

### 1.6 Factores asociados a la reactivación

La probabilidad de reactivación es más alta en pacientes con HBeAg o ADNvHB elevado previo a la quimioterapia<sup>12</sup>.

Actualmente el factor más importante es la agresividad de la quimioterapia del cáncer y la duración de la supresión inmune. Se han publicado casos de reactivaciones graves tras tratamiento con rituximab, alemtuzumab y fludarabina en el tratamiento del linfoma<sup>13</sup>. Rituximab es un anticuerpo monoclonal frente a CD20 que reduce el número de células B y células T, utilizado actualmente en el tratamiento estándar del linfoma difuso de células B, al aumentar de forma significativa la curación. En la etapa en que no se utilizaban profilácticamente los tratamientos con lamivudina, el riesgo de reactivación de una hepatitis B era del 50% aproximadamente. Una revisión reciente de la literatura muestra que la infección más frecuente que complica el tratamiento con rituximab en el linfoma es la infección por virus B. Apareció reactivación en un 39% de los casos publicados, con una mortalidad elevada del 52% por fallo hepático<sup>13, 14</sup>. Actualmente con el uso profiláctico de lamivudina no hay necesidad de evitar el tratamiento con fármacos como el rituximab a estos pacientes<sup>16</sup>. En 12 casos individuales la reactivación estuvo asociada a una alta mortalidad (83%) e incluso ocurrió en pacientes sin HBsAg antes del tratamiento que presentaron seroreversión. En estos casos la reaparición del HBsAg y ADNvHB ocurre típicamente después de varios ciclos de quimioterapia con rituximab.

En la gravedad de la hepatitis que sigue a una seroreversión y reactivación del HBsAg influye el estadio de la enfermedad hepática. Los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática tienen un riesgo mayor de descompensación y fallo hepático.

Un alto nivel de ADNccc basal es un factor predictivo de seroreversión durante el tratamiento con quimioterapia. No obstante cuantificar el ADNccc no resulta práctico ni accesible en la práctica clínica diaria<sup>8</sup>.

### 1.7. Reactivación VHB después de inmunosupresión en pacientes con enfermedades no hematológicas.

La reactivación no se limita a pacientes con enfermedad neoplásica hematológica que van a recibir quimioterapia (Tabla 2).

**Tabla 2. Situaciones en que se produce reactivación VHB.**

- Espontánea
- Inmunodeficiencia progresiva (infección VIH)
- Retirada del tratamiento antiviral
- Quimioterapia del cáncer
- Inmunosupresión por causas autoinmunes o alérgicas
- Trasplante de órgano sólido (riñón, corazón, pulmón)
- Trasplante de hígado (reactivación del injerto)
- Trasplante de medula ósea

Se han publicados casos de reactivación VHB en pacientes con tumores gastrointestinales y cáncer de mama<sup>11</sup>. La decisión de realizar profilaxis en casos de tumores no hematológicos deberá de ser individualizada y basada en el régimen quimioterápico propuesto.

Se han reconocido casos de reactivación VHB, incluso grave, en pacientes con procesos inflamatorios crónicos tales como artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal, en los que están implicados fármacos como corticoides, metotrexate o antiTNF biológicos<sup>17</sup>. Se debe considerar la profilaxis en pacientes HBsAg positivo que comiencen con estos tratamientos y monitorizar estrechamente a los pacientes que no reciban profilaxis.

### 1.8. Reactivación VHB y trasplante de órganos

Los trasplantes de órganos requieren una inmunosupresión prolongada para evitar el rechazo. Antes de la profilaxis antiviral la media de reactivación VHB después de un trasplante renal era del 50%-94%<sup>18</sup>. La reactivación era generalmente subclínica dando lugar a una hepatitis crónica. De igual manera ocurre después del trasplante de corazón. En los últimos años, con la inmunosupresión más potente, la probabilidad de seroreversión en trasplantados renales o de corazón puede aumentar. Actualmente a todos los pacientes que se van a someter a trasplante de riñón, pulmón o corazón se les realiza rutinariamente serología del VHB y se debe considerar el tratamiento antiviral profiláctico de larga duración.

El trasplante de hígado es un ejemplo de reactivación que puede confundir, ya que el hígado infectado es extirpado con el trasplante y realmente lo que ocurre en estos pacientes es una reinfección. La reinfección después de un trasplante de hígado por VHB es casi universal en pacientes HBsAg positivo. La reinfección puede ser prevenida por el uso de gammaglobulina específica antiVHB (IgVHB) y tratamiento antiviral. La mortalidad en la era preIgVHB era alta con una supervivencia a los 5 años del 40%-60%. Con la introducción del tratamiento combinado de IgVHB y lamivudina, la media

de reinfección del injerto se ha reducido de forma importante y la supervivencia es similar a la de otras indicaciones del trasplante<sup>19, 20</sup>.

La reinfección después de un trasplante hepático en pacientes con antiHBc sin HBsAg es poco común y estos pacientes no reciben inmunoprofilaxis o tratamiento de larga duración<sup>19</sup>.

Se puede producir reactivación en el caso de que un receptor que no posea infección VHB reciba un hígado procedente de un donante HBsAg positivo o antiHBc positivo (infección oculta). La mayoría de estos pacientes desarrollarán una infección crónica que podrá ser progresiva y severa<sup>21</sup>. Por esta razón los donantes antiHBc no se utilizan a menos que el receptor esté ya recibiendo profilaxis antiviral o firme un consentimiento informado de aceptar el trasplante y recibir tratamiento profiláctico postrasplante de forma mantenida. La reactivación en estas ocasiones puede ser prevenida de forma eficaz con los antivirales que se disponen actualmente.

Los pacientes receptores de trasplante de médula ósea (TMO) reciben antes del trasplante una inmunosupresión completa con quimioterapia a altas dosis, representando TMO la forma más extrema de inmunosupresión. La reactivación de la hepatitis VHB es casi universal en pacientes HBsAg positivo que reciben un TMO<sup>22</sup>. La mayoría de las veces no desarrollan hepatitis clínicamente manifiesta. La reactivación y la seroreversión ocurren tardíamente entre 1 y 3 años después del TMO. Las recomendaciones actuales para todos los pacientes que reciban un TMO aconsejan realizar marcadores virales VHB y los pacientes con marcadores positivos deberán de recibir profilaxis antiviral durante largo plazo, incluso para toda la vida.

### 1.9. Reactivación espontánea

La HCB es un proceso dinámico y los portadores inactivos pueden revertir espontáneamente a fase inactivo con reaparición del ADN VHB en suero y presentar actividad de la enfermedad<sup>23-24</sup>.

### 1.10. Prevención y tratamiento de la reactivación VHB

Se deben realizar marcadores serológicos VHB a los candidatos para quimioterapia y tratamiento inmunosupresor antes de iniciar el tratamiento. Se realizarán HBsAg, antiHBc y antiHBs<sup>25</sup>. Se recomienda la vacunación en pacientes seronegativos, pero la respuesta inmune puede estar alterada por la enfermedad de base o el tratamiento inmunosupresor<sup>26</sup>.

Se ha demostrado que la profilaxis con análogos de nucleósidos (la mayoría de los estudios realizados con lamivudina) disminuye la incidencia de reactivación VHB, la frecuencia de hepatitis clínica y la mortalidad asociada a la lesión hepática en pacientes sometidos a quimioterapia. Iniciar el tratamiento una vez que la reactivación ha ocurrido es menos efectivo.

Se han publicado dos ensayos prospectivos randomizados controlados, realizados en Asia, de la profilaxis con lamivudina en pacientes HBsAg+ que iban a recibir quimioterapia para un linfoma maligno. En el estudio de Hong Kong, 30 pacientes fueron randomizados para recibir lamivudina (100 mg) de forma profiláctica comenzando 1 semana antes de iniciar la quimioterapia y cesando el tratamiento 6 semanas después de terminar el ciclo de la quimioterapia o para recibir lamivudina si se producía una reactivación durante el tratamiento. La reactivación ocurrió en 8 de los 15 controles (53%), pero en ninguno de los pacientes que recibieron lamivudina profilácticamente ( $p = 0.002$ )<sup>27</sup>. En el estudio de Taiwán 52 pacientes fueron randomizados para recibir tratamiento profiláctico o terapéutico con lamivudina. La población en este estudio era más homogénea que en estudios previos. El grupo de tratamiento profiláctico comenzaba con lamivudina (100 mg) 1 semana antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia y continuaban hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento. El grupo terapéutico recibía lamivudina si se producía una elevación de la ALT durante el tratamiento. Entre los 26 pacientes que recibieron profilaxis con lamivudina, solamente 3 (12%) desarrollaron reactivación durante el tratamiento en comparación con 14 de 25 (56%) del grupo de pacientes control ( $p = 0.002$ ). La mayoría de los pacientes con reactivación VHB presentaron hepatitis (82%)<sup>28</sup>. Un hecho importante de estos estudios es que se observó reactivación de la hepatitis una vez que el tratamiento había finalizado tanto en el grupo terapéutico (14%) como en el grupo profiláctico (19%). Además, los casos de reactivación que ocurrieron después del tratamiento profiláctico fueron clínicamente evidentes: tres pacientes desarrollaron ictericia y dos murieron de fallo hepático. Ambos estudios muestran que el tratamiento profiláctico con lamivudina disminuye la tasa de reactivación y la aparición de hepatitis; no obstante, se demuestra también que la reactivación no está completamente eliminada por el tratamiento profiláctico con lamivudina, quizás por el desarrollo de resistencias y que la duración del tratamiento después de suprimir la quimioterapia fue probablemente insuficiente para prevenir la reactivación tardía.

La duración óptima de la profilaxis antiviral no está bien definida<sup>10, 29, 30</sup>. Para pacientes que reciben quimioterapia convencional el tratamiento con lamivudina durante 6 meses tras finalizar la quimioterapia puede ser razonable y ha sido aceptado en las guías de consenso. Una duración más prolongada del tratamiento con lamivudina será necesaria en pacientes que reciben anticuerpos monoclonales como rituximab o alemtuzumab o un trasplante de médula ósea. También los pacientes con ADN VHB basal elevado antes de iniciar la quimioterapia, pueden tener una reactivación tardía del VHB si se suspende la medicación y por tanto necesitarán tratamiento antiviral prolongado<sup>31-33</sup>.

El tratamiento profiláctico con lamivudina protege a la mayoría de los pacientes (más del 90%). No obstante, la reactivación VHB puede ocurrir mientras el paciente está en tratamiento. La eficacia a largo plazo está limitada por la aparición de resistencia antiviral, que se manifestará por la elevación del ADN VHB. Por lo tanto, es necesario vigilar cuidadosamente a los pacientes mediante la determinación de ADN VHB y ALT cada 1-2 meses durante el tratamiento y cada 3-6 meses una vez finalizado; si se produjera una elevación del ADN VHB se reiniciará el tratamiento.

### 1.11. Recomendaciones de prevención y tratamiento

En 2004, la Asociación Americana para el Estudio del Hígado recomendaba continuar la profilaxis con lamivudina durante 6 meses después de finalizado el tratamiento con quimioterapia. En el 2007 recomendaba profilaxis de más de 6 meses para pacientes con alto nivel de replicación viral basal<sup>30</sup>. La incidencia de mutación YMDD después de la profilaxis con lamivudina en el estudio de Hsu es 7,7% y puede aumentar con tratamientos más prolongados<sup>28</sup>. Actualmente, se dispone de nuevos antivirales potentes y con un perfil más favorable de resistencias, como telbivudina, entecavir y tenofovir, que pueden ser utilizados en pacientes de alto riesgo que requieran un tratamiento prolongado<sup>11</sup>. Son necesarios estudios controlados para establecer la duración exacta del tratamiento preventivo y para definir el papel clínico y la eficacia de los nuevos antivirales.

Recientemente la Asociación Europea para el Estudio del Hígado indica las siguientes recomendaciones en la prevención de la reactivación VHB en situaciones de inmunosupresión o quimioterapia<sup>34</sup>:

- Los pacientes HBsAg positivos candidatos a quimioterapia e inmunosupresión recibirán análogos de nucleósidos (AN), independientemente de la carga viral, durante el tratamiento y hasta 12 meses después de finalizado éste. Se utilizará lamivudina en pacientes con bajo nivel de ADN VHB basal y con baja probabilidad de resistencias. En cambio se recomiendan los antivirales potentes con bajo perfil de resistencias (tenofovir o entecavir) en pacientes que tengan alto nivel de ADN VHB. No se precisa el valor de ADN VHB para decidir por un fármaco u otro.

- Los pacientes HBsAg negativo con antiHBc positivo y ADN VHB indetectable en el suero que van a recibir qui-

mioterapia y/o inmunosupresión deben ser seguidos cuidadosamente mediante ALT y ADN VHB y tratados con AN tras confirmar reactivación VHB antes de que se eleve la ALT. La profilaxis también se recomienda en pacientes que reciben un trasplante de médula ósea de un donante no inmune.

- Los receptores de un injerto hepático de un donante antiHBc positivo deberán recibir tratamiento antiviral combinado con gammaglobulina. La duración óptima de la profilaxis combinada no está establecida.

- En los pacientes sometidos a trasplante renal la mayoría de los datos disponibles son con lamivudina, debiéndose adaptar la dosis al aclaramiento de creatinina. No se recomienda utilizar adefovir o tenofovir por el riesgo de empeorar la función renal. Entecavir puede ser el fármaco de elección en estos enfermos que requieren profilaxis de larga duración.

Teniendo en cuenta que no hay un consenso unánime y que no existe evidencia científica, se propone la recomendación recogida en la **tabla 3**, con los criterios de evitar al máximo la reactivación utilizando los antivirales más potentes con el menor riesgo de resistencias y durante un tiempo prolongado.

### 1.12. Consideraciones futuras

En el momento actual las recomendaciones de prevención y tratamiento de la reactivación viral en situaciones de inmunosupresión se basan en estudios no controlados observacionales y en casos limitados. Los AN son bien tolerados y sin efectos secundarios, por lo que el tratamiento es fácil de recomendar. Más difícil es decidir cuándo suspender el tratamiento y cómo monitorizar a los pacientes antes y durante la profilaxis.

**Tabla 3. Recomendación de tratamiento en reactivación VHB.**

1. Determinar antes de iniciar tratamiento HBsAg, antiHBc y antiHBs

#### 2. HBsAg positivo

- 2.1. Determinar ADN VHB, HBeAg, antiHBe y ALT
- 2.2. Iniciar tratamiento antiviral 1-2 semanas antes de tratamiento previsto
  - 2.2.1. ADN VHB  $\geq$  2.000 UI/mL: TENOFOVIR o ENTECAVIR
  - 2.2.2. ADN VHB  $<$  10 UI/mL, no Rituximab o corticoides a dosis altas y duración menor de 12 meses: LAMIVUDINA
  - 2.2.3. ADN VHB  $<$  2.000 UI/mL, Rituximab o corticoides a dosis altas o duración mayor de 12 meses: TENOFOVIR O ENTECAVIR
- 2.3. ADN VHB  $\geq$  2.000 UI/mL mantener tratamiento según criterios de guías de hepatitis crónica B
- 2.4. ADN VHB  $<$  2.000 UI/mL mantener tratamiento 12 meses tras suspensión

#### 3. HBsAg negativo con antiHBc positivo

- 3.1. Determinar ADN VHB
  - 3.1.1. ADN VHB  $>$  10 UI/mL actuar como en HBsAg positivo
  - 3.1.2. ADN VHB  $<$  10 UI/mL y Rituximab o corticoides a dosis altas: LAMIVUDINA
  - 3.1.3. ADN VHB  $<$  10 UI/mL y no tratamiento agresivo: determinar ADN VHB, ALT y HBsAg durante el tratamiento e iniciar tratamiento antiviral si reactivación

Se deberían realizar en un futuro ensayos prospectivos que comparen la eficacia de lamivudina frente a entecavir o tenofovir, así como evaluar el mejor momento de suspender la medicación.

## 2. Coinfección VHB y VHC

La frecuencia de coinfección VHB y VHC es del 7%-15% y habitualmente se asocia a enfermedad hepática más severa<sup>35-36</sup>. En áreas no endémicas se relaciona con el uso de drogadicción parenteral. Habitualmente, la replicación VHB es inhibida por el VHC, por lo que los niveles de ADN-VHB son bajos o indetectables. El VHC es el responsable de la actividad de la hepatitis crónica en la mayoría de los pacientes.

La coinfección VHB no afecta a la respuesta al tratamiento de la hepatitis C. El tratamiento de elección es interferón pegilado asociado a ribavirina. La respuesta virológica sostenida es similar a la de los pacientes mono infectados por VHC. En un estudio realizado en Taiwan en 97 pacientes, 72% de los coinfectados con VHC genotipo 1 tratados durante 48 semanas y 83% de los coinfectados VHC genotipo 2 o 3 presentaron respuesta sostenida. En este estudio el tratamiento fue efectivo para ambas infecciones en el 11% de los pacientes que perdieron el HBsAg<sup>36</sup>. Hay un riesgo potencial de reactivación VHB durante o después del aclaramiento del VHC y si esto ocurre habría que iniciar tratamiento con AN.

## 3. Coinfección VHB y VHD

El virus de la hepatitis delta (VHD) es un virus RNA defectivo que requiere de la ayuda del VHB para poder replicar, por lo que sólo infecta a personas que tienen una infección VHB. A nivel mundial se estima que unos 15 millones de portadores del HBsAg están infectados por el VHD. Hay alta prevalencia de coinfección VHD y VHB en el área Mediterránea, aunque en la última década la prevalencia ha disminuido. Estos pacientes constituyen un reto terapéutico y la mayoría tendrán una enfermedad avanzada en estadio de cirrosis<sup>37-38</sup>.

El diagnóstico de la infección requiere la detección de anticuerpos específicos anti-VHD con presencia de IgM antiVHD. El método más sensible de diagnóstico de replicación viral es la determinación de ARNVHD por PCR y es el que se aconseja para valorar la respuesta al tratamiento. El problema radica en que este método es difícil y no se realiza en la mayoría de los hospitales en la práctica clínica.

El proceso de replicación viral único del VHD y la ausencia de polimerasa específica hacen que el tratamiento de la infección sea muy difícil. Hasta ahora no se ha desarrollado ningún fármaco que inhiba el VHD y los antivirales utilizados en el tratamiento del VHB no afectan la replicación VHD. Al ser un virus defectivo, la única manera de eliminar la infección será conseguir suprimir la expresión del HBsAg. La lamivudina no ha demostrado eficacia sobre la viremia VHD ni en la enfermedad hepática. Se han analizado sin éxito otros antivirales como aciclovir, ribavirina o famciclovir.

La única opción actualmente válida en el tratamiento de la hepatitis crónica VHD es el interferón alfa (INF). Los estudios de los años 1990 mostraron la eficacia del tratamiento

con INF y pusieron de manifiesto que dosis elevadas de 9 millones UI y el tratamiento prolongado de 12 meses eran más eficaces.

Recientemente, se ha visto que el INF tiene que administrarse a largo plazo consiguiendo de esta manera beneficio clínico, aunque la eliminación del VHD es muy difícil y lo más probable es que se produzca una recidiva al suspender el tratamiento<sup>39</sup>. El interferón pegilado (PEGIFN) ha resultado ser más eficaz que el estándar y con una administración más cómoda con buena tolerancia en estudios con pocos pacientes<sup>40-41</sup>. La monitorización de la respuesta debe realizarse con la medición del ARNVHD por PCR<sup>41</sup>. La probabilidad de aclaramiento sostenido del VHD con INF durante 1 año es del 10%-20%. La respuesta sostenida medida por PCR utilizando PEGIFN es del 43%. El objetivo final del tratamiento, muy difícil de conseguir, es la pérdida del HBsAg. Incluso utilizando métodos cuantitativos de PCR no es posible predecir la respuesta sostenida ni la recidiva al suspender el tratamiento. Es probable que los pacientes que tienen una evolución de la enfermedad más corta tengan mayor probabilidad de respuesta. El tratamiento con PEGIFN debe continuarse hasta que el ARNVHD sea indetectable y el HBsAg sea negativo. Estas recomendaciones son aplicables a pacientes IFN naive y a no respondedores a INF que son retratados con PEGINF. Es muy importante un seguimiento clínico adecuado de los posibles efectos adversos<sup>38,42</sup>.

## 4. Insuficiencia Renal Crónica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen un riesgo mayor de adquirir una infección VHB, ya que el riesgo de infección nosocomial en estas unidades es elevado y la exposición a la sangre y derivados es alta. Además los pacientes con insuficiencia renal crónica por la disminución de la inmunidad tienen más probabilidad de desarrollar infección crónica.

El riesgo de transmisión del VHB en las unidades de diálisis se ha ido reduciendo en los últimos años, gracias a medidas como el cribado de marcadores de hepatitis B antes de la inclusión en programa de hemodiálisis y el aislamiento de los enfermos infectados en unidades especiales. El factor sin duda más importante ha sido la puesta en marcha de los programas de vacunación intensiva en todos los pacientes no inmunizados que van a ser sometidos a hemodiálisis, así como de todo el personal sanitario que los asiste. Hay que tener en cuenta que estos pacientes tienen una menor respuesta a la vacuna que la población general, por lo que se aconseja iniciar la inmunización lo más precozmente posible y utilizar pautas dobles de inmunización.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica y HCB deben ser evaluados como el resto de los pacientes con HCB y tratados según los criterios establecidos. El interferón alfa ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la glomerulonefritis asociada a VHB. La respuesta es menor que en los pacientes inmunocompetentes y la tolerancia es peor. En el tratamiento se ha utilizado lamivudina, adefovir y entecavir. Probablemente el entecavir sea la mejor opción por la ausencia de posible toxicidad renal. Hay que ajustar las dosis de AN al aclaramiento de creatinina<sup>42</sup>.

## 4. Hepatitis aguda B

La mayoría de las hepatitis agudas B en los adultos se resuelven espontáneamente y sólo un 5% evolucionan a la cronicidad. Aproximadamente un 1% de las hepatitis agudas evolucionan a una hepatitis aguda grave. No existe evidencia de en qué casos la hepatitis aguda B debe tratarse con AN y en qué momento estarían indicados. No obstante, algunos pacientes con hepatitis fulminante o necrosis hepática subaguda pueden beneficiarse del tratamiento antiviral. El IFN fue evaluado en un estudio pequeño controlado y no se mostró beneficioso. Series pequeñas de pacientes o casos aislados han demostrado que la lamivudina puede resultar beneficiosa en la hepatitis aguda grave si se administra precozmente. Por ello, y debido a la inocuidad de los AN, se ha propuesto que los pacientes con hepatitis aguda B con INR aumentado, encefalopatía hepática o ictericia de más de 4 semanas de duración sean tratados de forma precoz con AN<sup>30, 43</sup>.

Se utilizarán AN con alta potencia antiviral y alta barrera genética para la resistencia, preferiblemente entecavir o tenofovir. El tratamiento se continuará hasta al menos 3 meses después de que se haya producido la seroconversión a antiHBs o al menos durante 6 meses después de la seroconversión a antiHBe aunque no se pierda el HBsAg. A veces es difícil distinguir entre una hepatitis aguda y una reactivación de una hepatitis crónica, pero de todas maneras en ambos casos se planteará realizar tratamiento antiviral<sup>34</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120:1009-22.
- Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ. Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975;2:528-30.
- Hoofnagle JH. Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-S165.
- Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myelo-proliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975;68:105-12.
- Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong KL, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.
- Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-20.
- Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendía MA, Chen DS, Colombo M et al. Statements from Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-7.
- Menne S, Cote PJ, Butler SD, Toshkov IA, Gerin JL, Tennant BC. Immunosuppression reactivates viral replication long after resolution of woodchuck hepatitis virus infection. *Hepatology* 2007;45:614-62.
- Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY et al. Kinetics and risk of the novo hepatitis B infection in HBsAg negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
- Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
- Law JK, Ho JK, Hoskins PJ, Erb S, Steinbrecher UP, Yoshida EM. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005; 46:1085-89.
- Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PKS, Wong W-L, Ho M et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306-11.
- Ng HJ, Lim LC. Fulminant hepatitis B virus reactivation with concomitant listeriosis after fludarabine and rituximab therapy: case report. *Ann Hematol* 2001; 80:549-52.
- Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K et al. Rituximab related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:1307-12.
- Yamagata M, Murohisa T, Tsuchida K, Okamoto Y, Tsunoda S, Nakamura M, et al. Fulminant B hepatitis in a surface antigen and hepatitis B DNA-negative patient with diffuse large B-cell lymphoma after CHOP chemotherapy plus rituximab. *Leuk Lymphoma* 2007;48:431-33.
- Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F and Csako G. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
- Esteve M, Saro C, Gonzalez Hui F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
- Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, Lioriot MA, Jagle ML, Wolf P et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432-4.
- Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. *Clin Transplant* 2000;14(Suppl 2):39-43.
- Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination of lamivudine and hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1998;28:585-9.
- Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH et al. NIDDK Liver Transplantation Database. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1997;113:1668-74.
- Lau GKK, Liang R, Chiu EKW, Lee CK, Lam SK. Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:795-9.
- Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984;86:230-5.
- Fattovich G, Broll L, Alberti A, Realdi G, Pontisso P, Giustina G et al. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic type B hepatitis. *Liver* 1990;10:141-6.
- Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decade of clinical research. *Hepatol Int* 2008;2:152-62.
- Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haema-

- tological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712 .
27. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LSF et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patient undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-49.
  28. Hsu C, Hsiung, CA, Su IJ, Wang MC, Lin SF, Lin TH et al. A revisit prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomised trial. *Hepatology*;47:844-53.
  29. Yeo W, Jhonson PJ. Diagnosis and management of hepatitis B reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;13:463-8.
  30. Lock AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45: 507-39.
  31. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of preemptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of chemotherapy. *Gut* 2006;54:1597-603.
  32. Hsiao LT, Chiou TJ, Liu JM, et al. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:84-94.
  33. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
  34. Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. European Association for study of the Liver. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
  35. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus / hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 2006;43: 100-7.
  36. Liu CJ, Chuang WI, Lee CM, Yu ML, LU SN, Wu SS et al. Peginterferon alfa- 2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C virus. *Gastroenterology* 2009;136:496-504.
  37. Niro GA, Rosina FM, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005; 12:2-9.
  38. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol* 2009;50:1043-50.
  39. Farci P, Roskams T, Chessa I, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R et al. Long term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-9.
  40. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-35.
  41. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713-20.
  42. Farzi P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006; 44: 536-9.
  43. Marion GP. Special populations with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009 (Suppl);49:S146-S55.
  44. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45: 1056-75.